

解禁日時:2020年6月17日(水)午後6時(日本時間)



国立大学法人
東京医科歯科大学
TOKYO MEDICAL AND DENTAL UNIVERSITY



名古屋大学
NAGOYA UNIVERSITY



NIPRO



プレス通知資料 (研究成果)

報道関係各位

2020年6月16日

国立大学法人 東京医科歯科大学

東海国立大学機構 名古屋大学

ニプロ株式会社

地方独立行政法人 神奈川県立産業技術総合研究所

「 グルコース応答性ゲルと中空糸を組み合わせた人工膵臓デバイス 」 — 平均血糖値と日内変動指標を劇的に改善 —

【ポイント】

- 「非機械型」でかつ「完全合成型(生体由来材料を用いない方式)」の人工膵臓デバイスを開発しました。
- 糖尿病モデルラットでの皮下留置により、1週間以上持続して糖代謝を改善する効果を確認しました。
- 平均血糖値の正常化に加えて、日内変動指標の劇的な改善が見られたことから、将来的には糖尿病合併症予防への効果が期待されます。

東京医科歯科大学生体材料工学研究所バイオエレクトロニクス分野の松元亮准教授と宮原裕二教授および名古屋大学環境医学研究所分子代謝医学分野の菅波孝祥教授らを中心とする研究グループは、神奈川県立産業技術総合研究所、奈良県立医科大学、金沢大学、九州大学、ニプロ株式会社、株式会社ニコンシステムとの共同で、グルコース応答性ゲルと血液透析用中空糸を融合したクローズドループ型人工膵臓^{※1}デバイスを開発しました。糖尿病モデルラットを用いた実験において、平均血糖値を正常化するのみならず、低血糖を引き起こすことなく日内変動指標を大幅に改善することを「エレクトロニクスフリー」なシステムとしては世界で初めて実証しました。この研究は日本医療研究開発機構医療分野研究成果展開事業産学連携イノベーション創出プログラム、文部科学省地域イノベーション・エコシステム形成プログラムおよび生体医歯工学共同研究拠点、科学技術振興機構センター・オブ・イノベーションプログラム等の支援のもとでおこなわれたもので、その研究成果は、国際科学誌 Communications Biology(コミュニケーションズ バイオロジー)に、2020年6月17日午前10時(英国夏時間)にオンライン版で発表されます。

【研究の背景】

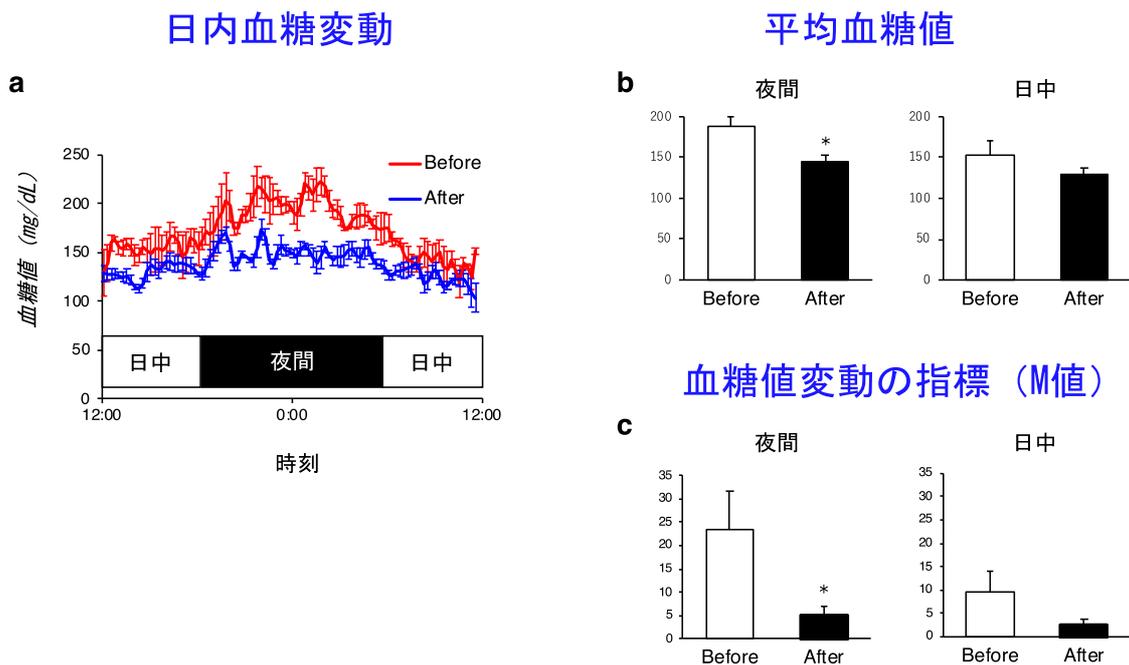


図 1. 「中空糸融合型」人工膵臓デバイスによる治療効果 (ラット). (a) デバイス装着前後での日内血糖変動の比較. (b) 平均血糖値の改善効果. (c) グルコース変動指標 (M 値) の改善効果.

糖尿病は様々な合併症を発症することから、医療費の増大のみならず、健康寿命の短縮、労働力逸失による経済的損失など、社会に大きな影響を及ぼします。厳格な血糖コントロールが合併症の予防戦略の中核をなしますが、安全かつ長期的に有効な治療法は未だ確立しておらず、糖尿病合併症も依然として増加しています。糖尿病合併症を効果的に予防するためには、平均血糖値の正常化のみでは不十分であり、日内変動など急性の血糖値変動を抑制することで合併症の発症が予防できることを示すエビデンスが、近年蓄積しています。また、この目的のためには「クローズドループ型」と呼ばれる、血糖値変動のフィードバック機能のあるインスリン供給デバイス (人工膵臓) を用いた治療の有効性が報告されています。しかしながら、現在普及している人工膵臓は機械型のものであり、患者に及ぼす身体的・心理的負担、機械特有の補正・メンテナンスの必要性、高額である点など多くの課題があります。そこで、非機械型の人工膵臓の開発研究が盛んに行われてきました。従来からグルコースオキシダーゼやレクチン等のタンパク質を基材とするアプローチが主流でしたが、これらはタンパク質の変性に伴う不安定性や毒性が不可避であり、未だ実用化されたものはありません。また、これらのシステムでは日々数時間程度の持続性しか得られないため、上記の日内変動に対する適応性を調べるのがそもそも不可能な状況にありました。

【研究成果の概要】

上記に対して研究グループでは、タンパク質を一切使用しない、完全合成材料のみによるアプローチを進めてきました。グルコースと可逆的に結合するポロン酸を適切な高分子ゲルネットワークに組み込むことで、血糖値変化に応じたゲルの含水率変化と同期したインスリン放出量の制御が可能となります。完全合成系故の高い安

定性、低免疫原性、拡散制御方式をとることで極めて迅速な応答性(秒単位)と徐放性(週単位)を両立するなど、既存アプローチでは得られないいくつかの利点があります。今回の研究では、まずゲルの化学構造を改変し、グルコース応答時の温度依存性を抑制することで、安全性を格段に高めた材料技術を開発しました。さらに、デバイスの機能を定量的に再現する数理モデルを構築し、糖尿病モデルラットの治療に最適なデバイス設計の指針を得るとともに、日内変動のような急性の血糖変動抑制への適応性を確認しました。以上の検討結果を踏まえ、「中空糸融合型」人工膵臓デバイスを作成しました。糖尿病モデルラットを用いた実験の結果、当該デバイスが1週間以上の持続性を持って糖代謝を良好に制御することを確認しました。さらに、平均血糖値を正常化するのみならず、低血糖を引き起こすことなく、日内変動指標を大幅に改善することを明らかにしました(図1)。中空糸構造による大きな比表面積(放出面積)の確保と、当該ゲルによる拡散制御方式に特徴的な「迅速な応答性と徐放性の両立」とが相乗的に作用し、日内変動の改善効果を発揮するものと考えられます。

【研究成果の意義】

本研究は、「エレクトロニクスフリー」なクローズドループ型人工膵臓デバイスにより、日単位での血糖値変動の改善効果を実証した初めての成果です。糖尿病におけるアンメットメディカルニーズ(長期的な血糖管理、低血糖の回避、患者負担の軽減)の解決に加え、「機械型」のもの比べて極めて安価なため使い捨てとすることも可能です。従来、インスリンデバイスは主に重症の1型糖尿病^{※2}を対象としてきましたが、本デバイスが臨床応用されると、2型糖尿病^{※3}も含めたインスリン療法の早期導入が促進され、糖尿病治療戦略が大きく変化する可能性があります。特に簡便性や安全性、低コスト性から、発展途上国、高齢者、要介護者等これまで普及が困難であった患者に対しても新たな治療オプションを提供する可能性を秘めています。また、急性の血糖値変動に対する応答に優れていることから、食後高血糖や血糖値の日内変動など血糖変動(血糖値スパイク^{※4})を抑えることにより、長期的な合併症の予防効果も期待できます。

【用語解説】

※1 人工膵臓……………糖尿病のインスリン療法のために使用される医療機器。腹部皮下に埋め込み間質液中グルコース濃度を連続測定して無線送信するグルコースモニター、受信したグルコース濃度推移をプログラム処理して適切な持効型インスリンを投与するインスリンポンプ、連続モニターを較正するための血糖値測定器から構成される。

※2 1型糖尿病……………インスリン分泌が絶対的に欠乏する稀な糖尿病の病態。

※3 2型糖尿病……………加齢や肥満などの要因によりインスリン分泌が相対的に不足したり、インスリンの働きが低下することで起こる糖尿病の病態。わが国ではおよそ95%の患者がこれに該当する。

※4 血糖値スパイク……………食事後の血糖値が異常に高くなる病態。近年の研究により、心筋梗塞や脳卒中を含む心血管系疾患、がん、高齢者の認知症との関連性が指摘されている。

【論文情報】

掲載誌: Communications Biology

論文タイトル: Hollow fiber-combined glucose-responsive gel technology as an in vivo electronics-free insulin delivery system

【研究者プロフィール】

松元 亮 (マツモト アキラ) Matsumoto Akira

東京医科歯科大学 生体材料工学研究所

バイオエレクトロニクス分野 准教授

神奈川県立産業技術総合研究所

研究開発部 「貼るだけ人工膵臓」プロジェクト プロジェクトリーダー

・研究領域

バイオエンジニアリング

高分子材料学

ドラッグデリバリーシステム

生体計測



【問い合わせ先】

<研究に関すること>

東京医科歯科大学 生体材料工学研究所

バイオエレクトロニクス分野 松元 亮 (マツモト アキラ)

TEL:03-5280-8098 FAX:03-5280-8098

E-mail: matsumoto.bsr@tmd.ac.jp

名古屋大学 環境医学研究所

分子代謝医学分野 菅波 孝祥 (スガナミ タカヨシ)

TEL:052-789-3881 FAX:052-789-5047

E-mail: suganami@riem.nagoya-u.ac.jp

<報道に関すること>

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係

〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45

TEL:03-5803-5833 FAX:03-5803-0272

E-mail: kouhou.adm@tmd.ac.jp

名古屋大学 医学部医学系研究科 総務課総務係

〒466-8560 名古屋市昭和区鶴舞町 65

TEL:052-744-2228 FAX:052-744-2785

E-mail: iga-sous@adm.nagoya-u.ac.jp

ニプロ株式会社 総務人事本部 広報担当

〒531-8510 大阪市北区本庄西 3-9-3

TEL:06-6375-6700 FAX:06-6375-0669

地方独立行政法人 神奈川県立産業技術総合研究所(KISTEC)

研究開発部研究支援課地域イノベーション推進グループ 古武・雨森

〒213-0012 神奈川県川崎市高津区坂戸 3-2-1 KSP 西棟 614

TEL:044-819-2031 FAX:044-819-2026

E-mail:h-kotake@kistec.jp